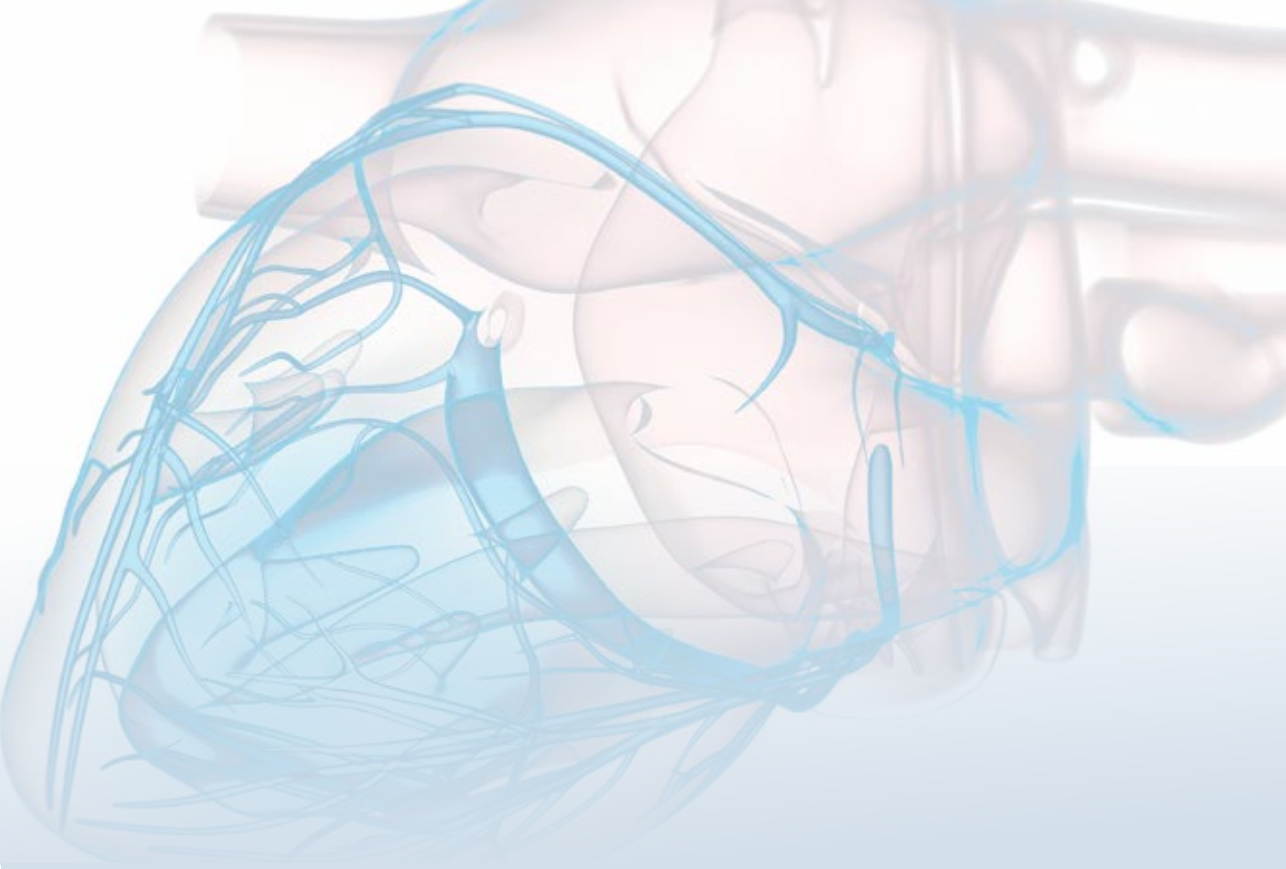




Manejo asistencial del paciente con fallo ventricular agudo

Dr. Alejandro Úbeda Iglesias

*Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Puerta de Europa. Algeciras*



© Saned 2019

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Poeta Joan Maragall, 60, 1ª Planta. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00 Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.
Tel.: 93 320 93 30 Fax: 93 473 75 41

Depósito Legal:



ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Desarrollo	4
2.1. Medidas generales de manejo del FVA.....	4
2.2. FVA hipertensivo	7
2.3. Uso perioperatorio de clevidipino.....	8
3. Conclusiones	10
4. Bibliografía	10

1. Introducción

El fallo ventricular agudo (FVA) se define como la aparición súbita de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o el empeoramiento de una insuficiencia cardíaca crónica previa. Se trata de una entidad potencialmente mortal que precisa evaluación y tratamiento emergente.

En Europa, cerca del 5 % de los ingresos hospitalarios no programados se asocian a FVA, con una estancia hospitalaria de 4 a 11 días y una mortalidad intrahospitalaria del 4-7 %¹.

En la práctica, las clasificaciones basadas en la presentación clínica al ingreso son las más útiles, ya que permiten dirigir el tratamiento hacia objetivos específicos y permite proporcionar una atención personalizada. En la mayoría de los casos, los pacientes con FVA presentan una presión arterial sistólica (PAS) normal o elevada (> 140 mmHg)².

A pesar del inicio precoz del tratamiento, la mortalidad de los pacientes con FVA sigue siendo elevada, poniendo de manifiesto la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas³.

2. Desarrollo

2.1. Medidas generales de manejo del FVA

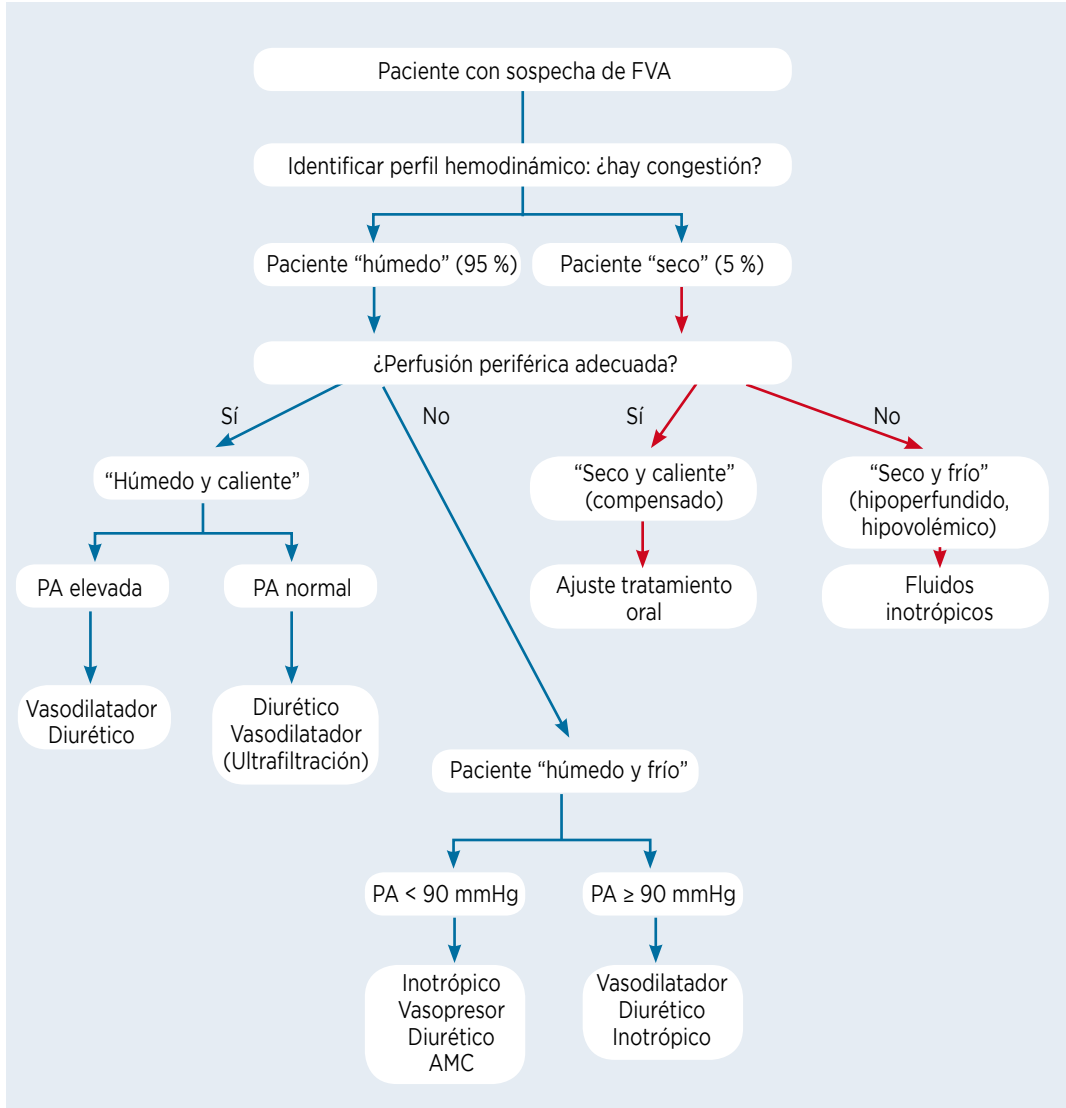
Se han definido unos perfiles clínicos, identificables a pie de cama, que proporcionan información pronóstica y determinan el manejo terapéutico de los pacientes con FVA⁴:

- **Perfil clínico A (caliente y seco):** buena perfusión, sin congestión.
- **Perfil clínico B (caliente y húmedo):** buena perfusión, con congestión.
- **Perfil clínico L (frío y seco):** mala perfusión, sin congestión.
- **Perfil clínico C (frío y húmedo):** mala perfusión, con congestión.

Se entiende por congestión la presencia de crepitantes, ortopnea, edema periférico, ingurgitación yugular, hepatomegalia congestiva, ascitis, etc.

En base a estos perfiles, se puede establecer un algoritmo resumido del manejo del FVA, tal y como aparece en la [figura 1](#).

Figura 1. Algoritmo terapéutico del manejo del paciente con FVA. Modificado de Ponikowski et al.²



Los diuréticos, la oxigenoterapia y los vasodilatadores constituyen la base del tratamiento del FVA, aunque no han demostrado claramente que reduzcan la mortalidad.

La última guía de la Sociedad Europea de Cardiología, publicada en 2016, establece una serie de recomendaciones para el manejo del FVA²:

Manejo asistencial del paciente con fallo ventricular agudo

a. Oxigenoterapia y apoyo ventilatorio.

- Se recomienda el tratamiento con oxígeno en los pacientes con FVA y saturación de $O_2 < 90\%$ ($SatO_2$) o presión arterial de O_2 (PaO_2) < 60 mmHg para corregir la hipoxemia.
- Se debe considerar la ventilación mecánica no invasiva para los pacientes con frecuencia respiratoria > 25 rpm y $SatO_2$ a pesar de oxigenoterapia.
- Se recomienda intubación y conexión a ventilación mecánica invasiva en caso de insuficiencia respiratoria con hipoxemia, hipercapnia ($PaCO_2 > 50$ mmHg) y acidosis ($pH < 7,35$) refractarios al tratamiento no invasivo.

b. Diuréticos. Especialmente indicados en pacientes con signos de sobrecarga de fluidos y congestión. En pacientes con FVA y signos de hipoperfusión se deben evitar hasta que se logre restaurar una perfusión adecuada. La furosemida intravenosa es el diurético de primera línea más empleado.

c. Vasodilatadores. Producen doble efecto al disminuir el tono venoso (disminuye la precarga) y el tono arterial (disminuye la poscarga), por lo que también pueden aumentar el volumen latido. Son especialmente útiles en el FVA hipertensivo, aunque la dosis se debe ajustar con cuidado para evitar una reducción excesiva de la PA, que se asocia con peor pronóstico. Igualmente, deben usarse con precaución en pacientes con estenosis mitral o aórtica significativa.

d. Inotrópicos. Indicados en pacientes con hipotensión ($PAS < 90$ mmHg) e hipoperfusión de órganos vitales, a pesar de un estado de volemia adecuado, con el objetivo de aumentar el gasto cardíaco y la PA, mejorar la perfusión periférica y mantener la función de órganos vitales. Los inotrópicos pueden causar taquicardia sinusal e inducir isquemia miocárdica y arritmias. Entre estos fármacos, los más utilizados son la dobutamina, el levosimendán y los inhibidores de la fosfodiesterasa III.

e. Vasopresores. En pacientes con hipotensión importante se utilizan por su potente acción vasoconstrictora arterial periférica, con el objetivo de aumentar la PA y redistribuir el aporte sanguíneo a órganos vitales, a costa de un aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo. Los fármacos más utilizados son la noradrenalina o la dopamina a dosis altas (> 5 $\mu g/kg/min$).

f. FVA refractario.

- Técnicas de reemplazo renal. Considerar en pacientes con sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con o sin fracaso renal.

- Dispositivos de asistencia mecánica (AMC).
 - Balón de contrapulsación intraaórtico. Apoyo circulatorio previo a la corrección quirúrgica de problemas mecánicos agudos, durante miocarditis aguda grave y en pacientes seleccionados con isquemia o infarto agudo de miocardio, durante y después de la revascularización percutánea o quirúrgica. No hay evidencia concluyente de su utilidad en FVA refractario de otras causas.
 - Dispositivos de asistencia ventricular. Pueden emplearse como tratamiento “puente” hacia el trasplante o a más largo plazo en pacientes seleccionados hasta la toma de la decisión definitiva.

2.2. FVA hipertensivo

En los casos de FVA hipertensivos el inicio de la clínica es abrupto, presentándose en forma de edema pulmonar agudo. Este fenotipo responde de manera espectacular a la reducción de la presión arterial, con marcada mejoría clínica cuando se inicia el tratamiento vasodilatador. Este beneficio se objetiva particularmente cuando el edema pulmonar se debe a redistribución de volumen con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y no a un incremento del volumen intravascular total⁵. Por tanto, en estos pacientes, el objetivo es el control inmediato de la presión arterial con tratamiento vasodilatador⁶.

El clevidipino actúa en los canales de calcio regulando su flujo durante la despolarización en las células musculares lisas arteriolas. Mediante la relajación arteriolar selectiva, el clevidipino reduce la resistencia vascular periférica, la presión arterial y la poscarga. Por el contrario, no tiene efecto sobre la capacitancia venosa y el tono vascular, con lo que no produce alteraciones indeseables de la precarga ni de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo^{7,8}. La reducción de la PA es dosis-dependiente, mientras que, gracias a su vida media de 1 minuto, es eliminado rápidamente tras la suspensión del tratamiento⁹⁻¹⁷.

En el estudio PRONTO⁵, que incluyó pacientes hipertensos en situación de FVA, clevidipino fue más efectivo, rápido y seguro en el control de la PAS que otros fármacos como nitroglicerina, nitroprusiato o nicardipino. Estos beneficios se acompañaron con una menor necesidad de antihipertensivos adicionales y menor dosis total requerida de furosemida. El uso de clevidipino se asoció a una mayor y más rápida resolución de la disnea, lo cual sugiere que la estabilización hemodinámica tiene mayor importancia que el incremento de diuresis en el FVA hipertensivo.

Por otro lado, un análisis *post hoc* del estudio VELOCITY⁶ llevado a cabo en el subgrupo de pacientes con presión arterial sistólica (PAS) > 180 mmHg y FVA,

demostró que el objetivo de reducir la PAS en el plazo de los primeros 30 minutos se alcanzó en la mayoría de pacientes (94 %) y en un tiempo mediano de 11,3 minutos (IC 95% 7-19). Además, la frecuencia cardíaca se mantuvo estable y no se comunicó hipotensión por debajo del rango deseado en ningún caso. Los autores concluyeron que clevidipino fue eficaz y bien tolerado para el manejo de pacientes con hipertensión aguda y FVA, y no causó hipotensión no deseada.

2.3. Uso perioperatorio de clevidipino

Las cifras elevadas de PA en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca contribuyen directa e indirectamente a la morbilidad posquirúrgica, incluyendo la isquemia miocárdica secundaria al incremento de la demanda miocárdica de oxígeno, sangrado secundario a dehiscencia de suturas arteriales y complicaciones neurológicas. La hipertensión perioperatoria (HTAp) está producida por una descarga simpática que ocasiona vasoconstricción sistémica y requiere, idealmente, el uso de fármacos con acción vasodilatadora arterial selectiva, con inicio ultrarrápido de acción y una rápida eliminación.

La HTAp aguda afecta a más del 80 % de pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca y al 25 % de pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca¹⁸. Actualmente, se utilizan múltiples fármacos para su control, con sus ventajas e inconvenientes.

La nitroglicerina y el nitroprusiato sódico, fármacos utilizados clásicamente en este escenario, producen venodilatación y disminución de la precarga que puede inducir labilidad tensional, hipotensión brusca y taquicardia refleja con aumento del consumo miocárdico de oxígeno, especialmente en pacientes con depleción del volumen intravascular o aquellos con disfunción diastólica¹⁹.

El labetalol puede presentar efectos cardiovasculares indeseables que pueden limitar su utilidad clínica. Por otra parte, con urapidilo se han descrito cuadros de hipotensión mantenida tras su uso en perfusión continua¹⁸.

En la [tabla 1](#) se resumen los principales estudios realizados con clevidipino en pacientes quirúrgicos.

Dos ensayos clínicos controlados aleatorizados con clevidipino en el perioperatorio de cirugía cardíaca, ESCAPE-1⁸ y ESCAPE-2¹⁹ mostraron una tasa de éxito en reducción de la PAS significativamente superior a placebo + antihipertensivo de rescate, logrando el objetivo de PAS en 5-6 minutos (mediana).

Por otro lado, en el estudio ECLIPSE²⁰ se comparó clevidipino con nitroglicerina, nitroprusiato sódico y nicardipino en el manejo antihipertensivo perioper-

ratorio. La efectividad en el control tensional con clevidipino fue superior al resto. En cuanto a los efectos adversos, clevidipino ha demostrado ser seguro para el manejo perioperatorio de la hipertensión arterial, presentando similar incidencia de infarto de miocardio, ictus, fracaso renal o mortalidad cuando es comparado con nitroglicerina, nitroprusiato sódico o nicardipino²⁰.

Tabla 1. Clevidipino en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Estudio	N	Fármaco	Control	Resultados
Powroznik et al. 2003 ²¹	30	CLV (0,3 µg/kg/min)	NPS	Sin diferencias en eficacia. CLV menos efectos hemodinámicos indeseables.
Levy et al. 2007 ⁸ ESCAPE-1	105	CLV (0,4-8 µg/kg/min)	Placebo	CLV éxito 9,5 % vs. 17,3 % en 6 minutos (mediana). Sin diferencias en EA.
Singla et al. 2008 ¹⁹ ESCAPE-2	110	CLV (0,4-8 µg/kg/min)	Placebo	CLV éxito 91,8 % vs. 20,4 % en 5.3 minutos (mediana). Sin diferencias en EA.
Aronson et al. 2008 ²⁰ ECLIPSE	1507	CLV (0,3-8 µg/kg/min)	NPS, NTG, NCD	Mayor efectividad de CLV vs. NTG o NPS en control TA. Menor mortalidad con CLV vs. NPS.
Merry et al. 2014 ²²	100	CLV (0,2-8 µg/kg/min)	NTG	CLV no inferior a NTG en control PA. EA similar.
Peacock et al. 2014 ⁵ PRONTO	104	CLV (1-16 mg/h)	NTG, NCD, DNI	Mayor % objetivo de TA, en menor tiempo. Mejoría disnea.

CLV: clevidipino. NTG: nitroglicerina. NPS: nitroprusiato sódico. NCD: nicardipino. DNI: dinitrato de isosorbide. TA: tensión arterial. EA: eventos adversos.

3. Conclusiones

- El tratamiento farmacológico del FVA se basa en el empleo de diuréticos y vasodilatadores. A pesar del uso extendido de los vasodilatadores clásicos, la evidencia existente sobre su efecto en la mortalidad y el beneficio a largo plazo, es limitada.
- En la actualidad, existen evidencias crecientes que apoyan la incorporación de nuevos fármacos vasodilatadores, como clevidipino, al manejo útil del FVA en diversos escenarios clínicos.
- El clevidipino se caracteriza por un inicio de acción ultra-rápido, un metabolismo por acción de esterazas plasmáticas y tisulares que determina un patrón de eliminación rápido con una vida media de aproximadamente 1 minuto y un perfil cardiovascular favorable, mejor que otros antagonistas del calcio⁹⁻¹⁷. Estas ventajas de clevidipino lo sitúan como una opción ideal, efectiva y segura para su uso en el perioperatorio de pacientes hipertensos con FVA.

4. Bibliografía

1. Travessa A, Menezes Falcao L. Vasodilators in acute heart failure-evidence based on new studies. *Eur J Intern Med.* 2018;51:1-10.
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
3. Di Somma S, Magrini L. Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:706-13.
4. Nohria A, Tsang S, Fang J, Lewis E, Jarcho J, Mudge G, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1797-804.
5. Peacock W, Chandra A, Char D, Collins S, Der Sahakian G, Ding L, et al. Clevidipine in acute heart failure: results of the A study of blood pressure control in acute heart failure-A pilot study (PRONTO). *Am Heart J.* 2014;167:529-36.
6. Peacock F, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, Pollack CJ. Clevidipine for severe hypertension in acute heart failure: a VELOCITY trial analysis. *Congest Heart Fail.* 2010;16:55-9.

7. Prlesi L, Cheng-Lai A. Clevidipine: a novel ultra-short-acting calcium antagonist. *Cardiol Rev*. 2009;17:147-52.
8. Levy J, Mancao M, Gitter R, Kereiakes D, Grigore A, Aronson S, et al. Clevidipine effectively and rapidly controls blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the result of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg*. 2007;105: 918-25.
9. Informe GÉNESIS de la SEFH 14/01/2016. Código 01/16. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#C.
10. Espinosa A, et al. Perioperative Use of Clevidipine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150625.
11. Zuleta-Alarcón A, et al. El papel del clevidipino en el tratamiento antihipertensivo: resultados clínicos. Revisión. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014;61(10):557-64.
12. Tulman DB. Advances in Management of Acute Hypertension: A Concise Review. *Discov Med*. 2012;13(72):375-83.
13. Awad AS et al. Role of clevidipine butyrate in the treatment of acute hypertension in the critical care setting: a review. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:4574-64.
14. Ndefo JA, et al. Clevidipine: a new intravenous option for the management of acute hypertension *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(5):351-60.
15. Deeks ED, et al. Clevidipine: a review of its use in the management of acute hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009; 9(2):117-34.
16. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):615-27.
17. Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable. Resumen de las características de producto. Disponible en: [<http://www.aemps.es>].
18. Espinosa A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, Abad-Gurumeta A, Bergese S, Zuleta-Alarcon A, et al. Perioperative use of clevidipine: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0150625.
19. Singla N, Warltier D, Gandhi S, Lumb P, Sladen R, Aronson S, et al. Treatment of acute postoperative hypertension in cardiac surgery patients: an efficacy study of clevidipine assessin its postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2008;107:59-67.
20. Aronson S, Dyke C, Stierer K, Levy J, Cheung A, Lumb P, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2008;107:1110-21.

21. Powroznik A, Vuylsteke A, Naughton C, Misso S, Holloway J, Jolin-Mellgard A, et al. Comparison of clevidipine with sodium nitroprusside in the control of blood pressure after coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20:697-703.
22. Merry A, Avery E, Nussmeier N, Playford H, Warman G, Wang Y, et al. Clevidipine compared with nitroglycerin for blood pressure control in coronary artery bypass grafting: a randomized double-blind study. *Can J Anaesth.* 2014;61:398-406.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 ml de emulsión inyectable contiene 0,5 mg de cleviprex. Un vial de 50 ml de emulsión contiene 25 mg de cleviprex. Un vial de 100 ml de emulsión contiene 50 mg de cleviprex. Contiene 10 g/20 g de aceite de soja refinado por vial de 50 ml/100 ml. Contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente 'exento de sodio'. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Emulsión inyectable. Emulsión de aceite en agua de color blanco y opaco. pH: 6,0 – 8,0. Osmolaridad: 341 mOsmol/kg. **4. DATOS CLÍNICOS** 4.1 Indicaciones terapéuticas. Cleviprex está indicado para la reducción rápida de la presión arterial en el entorno perioperatorio. 4.2 Posología y forma de administración. Adultos Pacientes de edad avanzada El cleviprex está indicado para el uso intravenoso. Ajuste la dosis del medicamento para alcanzar la reducción deseada de la presión arterial. Personalice la dosis en función de la presión arterial a obtener y la respuesta del paciente. Se deben monitorizar la presión arterial y frecuencia cardíaca de forma continua durante la perfusión, y posteriormente hasta que se establezcan las constantes vitales. Los pacientes que reciben perfusiones prolongadas de cleviprex y que no han cambiado a otras terapias antihipertensoras, deben ser monitorizados durante al menos 8 horas tras finalizar la perfusión por la posibilidad de presentar una hipertensión de rebote. Dosis inicial: Inicie la perfusión intravenosa de cleviprex a 4 ml/h (2 mg/h); se puede duplicar la dosis cada 90 segundos. Continúe ajustando la dosis hasta alcanzar el intervalo diana deseado. Dosis de mantenimiento: La mayoría de los pacientes alcanzan la respuesta terapéutica deseada con dosis de 8 – 12 ml/h (4 mg/h). Dosis máxima: En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con dosis de 32 ml/h (16 mg/h) o inferiores. La dosis máxima recomendada es de 64 ml/h (32 mg/h). La experiencia clínica es limitada con dosis superiores a 64 ml/h (32 mg/h). Se recomienda no administrar más de 1000 ml de cleviprex para perfusión en el periodo inicial de 24 horas debido a la carga de lípidos asociada. La experiencia clínica es limitada con perfusiones de cleviprex que duren más de 72 horas con cualquier dosis. Transición a un antihipertensivo oral: Se debe suspender el cleviprex o reducir gradualmente la dosis mientras se establece la terapia oral adecuada. Al instaurar un antihipertensivo oral, se debe tener en cuenta el lapso de tiempo hasta que el antihipertensivo oral surta efecto. Continuar la monitorización de la presión arterial hasta alcanzar el efecto deseado. La suspensión de Cleviprex produce una reducción de los efectos antihipertensores en un plazo de 5 a 15 minutos. Instrucciones de uso. Se debe utilizar una técnica aséptica estricta mientras se esté manipulando Cleviprex. Cleviprex es un producto parenteral de un solo uso que contiene fosfolípidos y puede producirse el crecimiento de microorganismos. No utilizar si hay sospecha de contaminación. Una vez perforado el tapón, se debe utilizar en el plazo de 12 horas y eliminar la parte no utilizada. Cleviprex es una emulsión blanca, opaca y estéril. Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente por si hubiese partículas o estuviese decolorada. Las soluciones decoloradas o que contengan partículas no deben utilizarse. Antes de la administración, invertir suavemente el vial antes del uso para garantizar la uniformidad de la emulsión. El cleviprex se debe administrar utilizando un punzón perforador con toma de aire y un dispositivo de perfusión. El cleviprex se puede administrar utilizando una jeringa o una bomba volumétrica. Para administrar la perfusión pueden utilizarse cánulas de plástico estándar comercializadas. El cleviprex puede administrarse a través de una vía central o de una vía periférica. El cleviprex no se debe administrar en la misma vía intravenosa que otros medicamentos. Insuficiencia hepática Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia hepática son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los ensayos clínicos, 78 (6,0%) pacientes con función hepática anormal (definida como bilirrubina total >1,5 LSN, ASAT/GOT, y/o ALAT/GPT >2 LSN en pacientes no quirúrgicos y >3 LSN en pacientes quirúrgicos) recibieron tratamiento con cleviprex. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Insuficiencia renal Los datos relativos al régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia renal son limitados y no han sido estudiados de forma específica. En los ensayos clínicos, 121 (9,2%) pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave fueron tratados con cleviprex. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cleviprex en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Pacientes que reciben otras terapias lipídicas Cleviprex contiene aproximadamente 0,2 g de lípidos por ml (8,4 kJ/2,0 kcal). En pacientes con restricciones de la carga de lípidos, puede ser necesario ajustar la cantidad de lípidos administrados de forma concomitante para compensar la cantidad de lípido perfundido como parte de la formulación de cleviprex. 4.3 Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo, a la soja, al aceite de soja refinado, a los productos de soja, al cacahuate, a los huevos o los productos derivados del huevo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. El cleviprex no se debe utilizar en pacientes con defectos en el metabolismo de los lípidos como hiperlipidemia patológica, nefrosis lipóide o pancreatitis aguda si se acompaña de hiperlipidemia. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Se debe utilizar una técnica aséptica estricta y desechar el resto de producto no utilizado en el plazo de 12 horas una vez perforado el tapón. Si no se utiliza una técnica aséptica adecuada, se puede producir contaminación del producto perfundido y una posible infección sistémica. Hipotensión y taquicardia refleja Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con el cleviprex, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la perfusión. No se han estudiado pacientes con estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrofica obstructiva, estenosis mitral, disección aórtica o feocromocitoma en ensayos clínicos con cleviprex. El cleviprex no se debe utilizar en pacientes con estenosis aórtica crítica no corregida, ya que una reducción excesiva poscarga puede reducir el suministro de oxígeno al miocardio. En los pacientes que se someten a cirugía para mitigar la estenosis con una prótesis valvular, el cleviprex puede resultar útil durante el periodo postoperatorio si se ha restaurado la capacidad de compensar las reducciones de la presión arterial. Los pacientes con miocardiopatía hipertrofica obstructiva y estenosis mitral pueden correr también el riesgo de reducción de suministro de oxígeno. El cleviprex no se debe utilizar con precaución en pacientes que no pueden aumentar de forma adecuada la frecuencia cardíaca para compensar la reducción de la presión arterial, como por ejemplo los pacientes con bloqueo de la rama izquierda del haz de His o con un marcapasos ventricular primario. Los datos relativos al uso de cleviprex en el infarto agudo de miocardio o el síndrome coronario agudo son limitados. 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios de interacciones porque es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas farmacocinéticas dado que el cleviprex se metaboliza in vivo mediante hidrólisis. En los estudios in vitro, se detectó inhibición de las isoformas de CYP a concentraciones equivalentes a como mínimo 10 veces la concentración más alta observada normalmente en el uso clínico. A las dosis recomendadas, el cleviprex y su metabolito principal, la dihidropiridina, no tienen potencial de inhibir o inducir ninguna enzima de CYP. Los pacientes que reciben antihipertensivos orales o intravenosos, y entre ellos los beta bloqueantes, mientras reciben cleviprex, deben ser observados detenidamente por si presentan un aumento de los efectos antihipertensores. 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. No hay datos adecuados relativos al uso de cleviprex en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos en el desarrollo embrionfetal y en el parto (ver sección 5.3). El cleviprex no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Lactancia. Se desconoce si el cleviprex se excreta en la leche materna. La excreción de cleviprex en la leche no se ha estudiado en animales. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con cleviprex tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. El cleviprex no tuvo efectos adversos en la fertilidad o en el comportamiento de apareamiento de las ratas machos. Se observaron casos de pseudogestaciones y cambios en el ciclo estral en las ratas hembras. 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Cleviprex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. El cleviprex puede producir mareos, lo que podría interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas; sin embargo, los pacientes que reciben Cleviprex estarán hospitalizados mientras dure el tratamiento. 4.8 Reacciones adversas. Se ha evaluado la seguridad del cleviprex en 1423 pacientes hipertensos. Se evaluó la velocidad de perfusión en 1326 pacientes, de los que el 6% recibió tratamiento con una dosis media >32 ml/h (16 mg/h) y hasta la dosis terapéutica máxima recomendada de 64 ml/h (32 mg/h). Se evaluó la duración de la perfusión continua en 1380 pacientes, de los que el 20% recibió una perfusión continua durante más de 15 horas y hasta 72 horas. La incidencia de reacciones adversas no se asoció al sexo, edad, raza o etnia. Las reacciones adversas observadas con frecuencia en la población perioperatoria fueron fibrilación auricular, taquicardia sinusal e hipotensión. Estas reacciones también podrían estar relacionadas con los procedimientos quirúrgicos realizados en vez de con el tratamiento farmacológico. En los estudios clínicos, el 2,5% de los pacientes que recibieron cleviprex presentaron una reducción de la saturación de oxígeno (notificada como hipoxia) en comparación con el 1,5% que recibió nitroglicerina (NTG), el 5,1% que recibió nitroprusiato sódico (NPS) y el 5,7% que recibió nicardipina (NIC). En todos los ensayos clínicos de fase III en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes tratados con Cleviprex en comparación con los pacientes tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 32,8%, 32,9% y 12,0%, respectivamente, de los que el 3,9%, 2,5%, y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de taquicardia sinusal en pacientes perioperatorios tratados con Cleviprex en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 25,5%, 30,5% y 0,0%, respectivamente, de los que el 1,3%, 1,2% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. La incidencia de hipotensión en

pacientes perioperatorios tratados con Cleviprex en comparación con los tratados con un comparador activo y con un placebo fue del 15,1%, 14,9% y 1,0%, respectivamente, de los que el 2,5%, 2,5% y 0,0% se consideraron estar relacionados con el tratamiento. Las reacciones adversas (Tabla 1: Hipertensión perioperatoria) notificadas con mayor frecuencia (>0,5%) que en los pacientes que recibieron el placebo y en más que un caso aislado en los pacientes que recibieron clevidipino en los ensayos clínicos controlados se enumeran a continuación de acuerdo al término preferente de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema y a la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con hipertensión perioperatoria

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	
Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
TRASTORNOS CARDIACOS	
Frecuentes:	Fibrilación auricular, taquicardia sinusal
Poco frecuentes:	Aleteo auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama del haz de His
TRASTORNOS VASCULARES	
Frecuentes:	Hipotensión
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	
Poco frecuentes:	Hipoxia, congestión pulmonar
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	
Poco frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Raras:	Íleo
TRANSTORNOS RENALES Y URINARIOS	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	
Frecuentes:	Edema, dolor torácico

En los estudios clínicos en pacientes en ámbitos no perioperatorios (n = 294) se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con clevidipino: hipersensibilidad (poco frecuente), sofocos (frecuente), sensación de calor (frecuente) y poliuria (frecuente). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, website: www.notificaram.es. 4.9 Sobredosis. La dosis máxima recomendada es de 64 ml/h (32 mg/h). En los ensayos clínicos, 1 sujeto sano recibió una dosis de clevidipino de hasta 212 ml/h (106 mg/h) y presentó sofocos leves y un ligero aumento transitorio de la creatinina sérica. A consecuencia de un régimen basado en el peso, 49 pacientes recibieron una dosis máxima superior a 64 ml/h (32 mg/h) sin observarse ninguna diferencia clínica en las incidencias de reacciones adversas en comparación con los que recibieron 64 ml/h (32 mg/h) o menos. La dosis media en estos pacientes fue de 82 ml/h (41 mg/h) con una dosis máxima de 120 ml/h (60 mg/h). Un paciente sometido a cirugía cardiaca recibió una dosis intravenosa rápida de clevidipino antes de una canulación aórtica y presentó hipotensión. Las reducciones farmacológicas rápidas de la presión arterial pueden producir hipotensión sistémica y taquicardia refleja. Si se produce cualquiera de estos fenómenos con el clevidipino, se debe considerar reducir la dosis a la mitad o suspender la perfusión. La suspensión del clevidipino produce una reducción de los efectos antihipertensores en un plazo de 5 a 15 minutos. 5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Aceite de soja refinado. Glicerol. Fosfolípidos de huevo. Ácido oleico. Edetato disódico. Agua para inyectables. Hidróxido de sodio (para ajustar el pH). 5.2 Incompatibilidades. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. 5.3 Período de validez. 30 meses en nevera (entre 2°C y 8°C). Desde el punto de vista microbiológico, el tapón se debe perforar inmediatamente antes del uso y cualquier resto de producto se debe eliminar después de 12 horas. 5.4 Precauciones especiales de conservación. Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar. 1. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, ver sección 6.3. 'El punto de congelación Cleviprex está entre -1°C y 0°C. 5.5 Naturaleza y contenido del envase. Viales de cristal tipo I de 50 ml y 100 ml previamente mezclados y de un solo uso, sellados con un tapón de goma de bromobutilo gris y un disco de aluminio sobrepuesto. Tamaños de envases: 10 viales de 50 ml o 10 viales de 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones De un solo uso. Cuando se administra Cleviprex, se pueden utilizar filtros de lípidos con un tamaño de poros de 1,2 micras. Cleviprex no se debe diluir. Cleviprex no se debe administrar por la misma vía que otros medicamentos, aunque Cleviprex se puede administrar con los siguientes: Agua para inyectables. Cloruro sódico (0,9%) para inyectables. Solución de glucosa al 5%. Solución de glucosa al 5% en cloruro sódico (0,9%) para inyectables. Solución de glucosa al 5% en lactato de Ringer para inyectables. Lactato de Ringer para inyectables. Aminoácido al 10% La compatibilidad puede variar entre productos de diferentes orígenes y se recomienda que los profesionales del sector sanitario realicen las comprobaciones pertinentes al mezclar Cleviprex emulsión inyectable con otras soluciones parenterales. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. 6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CHIESI ESPAÑA S.A. Plaça d'Europa, 41-43 Planta 10 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) España 7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN 76595. 8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Fecha de la primera autorización 24 Enero 2013. 9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 07/2016. 10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Uso Hospitalario. El envase irá desprovisto de cupón precinto. 11. PRECINTO Y CÓDIGO NACIONAL CN:693620 12. PVL: 1600€ (Caja de 10 viales de 50ml). Reembolsado por SNS.

REFERENCIAS:

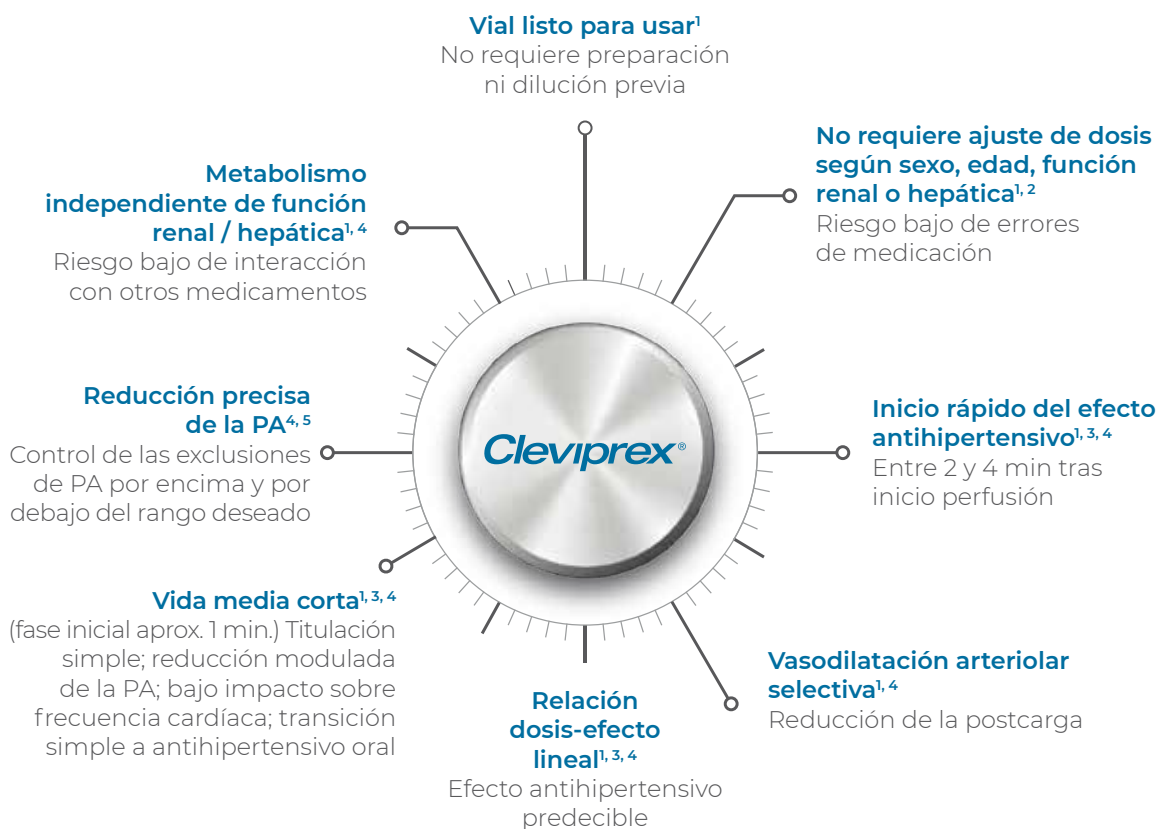
1- Cleviprex 0,5 mg/ml emulsión inyectable. Resumen de las características del producto. Disponible en (<http://www.aemps.es>). (Acceso: 01/02/2019). 2- INFORME GÉNESIS de la SEFH 14/01/2016. Código 01/16. Disponible en http://gruposdetrabaja.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#C (Acceso: 1-02-2019) 3- Ericsson H, Bredberg U, Eriksson U, Jolin-Mellgård A, Nordlander M, Regårdh CG. Pharmacokinetics and arteriovenous differences in clevidipine concentration following a short- and a long-term intravenous infusion in healthy volunteers. Anaesthesiology. 2000;92:993-1001. 4- Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, Murphy CV, Bergese SD. Advances in Management of Acute Hypertension: A Concise Review. Discov Med. 2012;13 (72): 375-83. 5- Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD et al. The Eclipse trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. Anesth Analg. 2008; 107(4):1110-21.

Cleviprex®

(Clevidipino) emulsión inyectable



Control preciso de la PA* en el entorno perioperatorio¹⁻⁵



ferrer
<http://hospitales.ferrer.com/>

*PA = presión arterial

FERRER INTERNACIONAL distribuye CLEVIPREX® con la licencia de **Chiesi**